

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai

Zinātniskie secinājumi un pamatojums reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai (skatīt I pielikumu)

CMDh, ņemot vērā PRAC 2013. gada 11. aprīļa ieteikumu attiecībā uz tetrazepāmu saturošām zālēm, piekrīt turpmāk norādītajam ieteikumam:

PRAC veiktā tetrazepāmu saturošo zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tetrazepāms ir benzodiazepīns, kas indicēts sāpīgu reimatoloģisku kontraktūru vai spasticitātes ārstēšanai. Benzodiazepīni (BZP) veicina gamma aminosvietskābes (GASS) inhibējošo darbību, kas izraisa sedatīvu, hipnotisku, pretkrampju un muskuļus atslābinošu ietekmi.

Tetrazepāmu saturošas zāles ir reģistrētas Austrijā, Beļģijā, Bulgārijā, Čehijas Republikā, Francijā, Vācijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Polijā, Rumānijā, Slovākijā un Spānijā (skatīt Eiropas Savienībā reģistrēto tetrazepāmu saturošo zāļu sarakstu I pielikumā).

2012. gada 20. decembrī saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107. panta i punktu Francija informēja Eiropas Zāļu aģentūru par savu lēmumu atsaukt tetrazepāmu saturošo zāļu reģistrācijas apliecības, lai izvērtētu farmakovigilances pasākumu rezultātā iegūtos datus.

Pēc ziņojumu saņemšanas par jaunām nopietnām ādas reakcijām, lietojot tetrazepāmu, 2012. gada novembrī Francijas valsts kompetentā iestāde pārskatīja ar tetrazepāmu saistīto ādas reakciju risku, pamatojoties uz nacionāla farmakovigilances novērojuma rezultātiem. Šī farmakovigilances datu pārskatīšana ietvēra ādas nevēlamās zāļu blakusparādības, kas reģistrētas Francijas nacionālajā farmakovigilances datu bāzē kopš pirmo tetrazepāma reģistrācijas apliecību izsniegšanas šajā dalībvalstī 1967. gadā. Šis novērtējums akcentēja palielinātu tetrazepāma izraisītu ādas reakciju risku papildus farmakoloģiski paredzamajām benzodiazepīnu nevēlamajām blakusparādībām: Puse ziņoto tetrazepāma nevēlamo blakusparādību bija saistītas ar ādu un starp 648 nopietniem gadījumiem, 305 gadījumi bija ziņoti kā atbilstoši orgānu sistēmu grupai (OSG) "Ādas un zemādas audu bojājumi": konstatēti 33 Stīvensa-Džonsona sindroma (SJS), 33 toksiskas epidermas nekrolīzes (TEN), 59 *Erythema Multiforme* (EM) un 15 zāļu izraisītas reakcijas (vai izsitumu) ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroma) gadījumi ar letālu iznākumu 11 pacientiem.

PRAC ņēma vērā pieejamos datus, kā arī datus no Francijā veiktā farmakovigilances novērojuma, citu dalībvalstu sniegtos datus, ieinteresēto pušu iesniegumus un reģistrācijas apliecības īpašnieku iesniegtos, kā arī publicētos datus.

Drošums

Francijas nacionālā farmakovigilances novērojuma laikā analizēja ziņojumus par ādas reakcijām, kas nacionālajā farmakovigilances datu bāzē iekļauti laikā kopš pirmās reģistrācijas apliecības izsniegšanas līdz 2012. gada 30. jūnijam.

2012. gada 30. jūnijā Francijas nacionālajā datu bāzē bija reģistrēti 2382 ar tetrazepāmu saistīti gadījumi. No tiem 1617 bija piešķirts PVO kods "iespējams" vai "mijiedarbība". Pēc viena divkārsa ieraksta izslēgšanas šajā analizē izvērtēja 1616 gadījumus. No šiem 1616 gadījumiem 805 (49,80 %) zāļu nevēlamās blakusparādības atbilda orgānu sistēmu grupai "Ādas un zemādas audu bojājumi", no kurām 305 (37,9 %) bija nopietnas reakcijas, kas ietver dzīvībai bīstamus un letālus gadījumus. To vidū bija 33 Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumi (to vidū viens letāls gadījums), 33 Laiela sindroma (toksiskas epidermas nekrolīzes) gadījumi (to vidū deviņi letāli gadījumi), 59 *erythema multiforme* gadījumi (to vidū viens letāls gadījums), 15 DRESS sindroma gadījumi, trīs iespējama DRESS sindroma gadījumi un pieci akūtas ģeneralizētas eksantematozas pustulozes gadījumi. 18 gadījumos no 81 Stīvensa-Džonsona, toksiskas epidermas nekrolīzes vai DRESS sindroma gadījuma tetrazepāms bija vienīgās aizdomās turētās zāles vai arī cēloniskās saistības vērtējums tam bija lielāks nekā vienlaikus lietotām zālēm.

Bija ziņojumi arī par anafilaksi. Turklāt papildus iepriekš minētajiem gadījumiem bija aprakstīti arī 10 angioedēmas gadījumi ar tūlītējas paaugstinātas jutības mehānismu un 67 zāļu izraisītu izsitumu gadījumi, kas skar vai neskar vismaz vienu orgānu.

Daudzas ādas nevēlamās blakusparādības bija makulopapulāras, bet to vidū bija arī vezikulāras, pustulāras, purpurveida vai bullozas reakcijas. Tas liecina, ka tetrazepāma izraisītās nopietnās ādas

reakcijas, iespējams, ir saistītas ar 4. tipa vēlinas paaugstinātas jutības mehānismu, ko apliecina arī pozitīvais plākssteru tests 79 no 115 gadījumiem, kad veikta alerģijas pārbaude.

Kā rakstveida atbildē uz *PRAC* sarakstā iekļautajiem jautājumiem norādījis oriģinālpreparāta reģistrācijas apliecības īpašnieks, saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka farmakovigilances datu bāzi kopš zāļu laišanas apgrozībā 1969. gadā līdz 2012. gada 31. maijam (datu izvērtēšanas brīdim) saistībā ar tetrazepāmu ziņots par 513 ādas reakciju vai alerģijas gadījumiem, kas ietver 748 reakcijas. Trīsdesmit astoņi (38) gadījumi nebija medicīniski apstiprināti un 475 gadījumi bija medicīniski apstiprināti, to vidū par 180 gadījumiem ziņojumi bija iesniegti tieši uzņēmumam, par 245 gadījumiem bija ziņojuši veselības nozares speciālisti un 50 gadījumi bija konstatēti pasaules zinātniskajā literatūrā. Kopumā biežāk ziņotās ādas reakcijas biežuma samazinājuma secībā ir dažāda veida nespecifiski izsitumi (162 gadījumi), nieze (94 gadījumi), *erythema multiforme* (48 gadījumi), nātrene (47 gadījumi), toksiska epidermas nekrolīze (35 gadījumi), angioedēma (34 gadījumi), Stīvensa-Džonsona sindroms (31 gadījums), eritēma (28 gadījumi), toksiski ādas izsitumi (19 gadījumi), ādas lobīšanās (16 gadījumi), bullozs dermatīts, citādi nekonkretizētas reakcijas (16 gadījumi) un DRESS sindroms (7 gadījumi).

Reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildē uz *PRAC* sarakstā iekļautajiem jautājumiem bija veikta specifiska analīze par nozīmīgāko reģistrācijas apliecības īpašnieka ziņoto nopietno ādas nevēlamo blakusparādību veidu un smaguma pakāpi. Kopumā vairāk nekā 40 % ziņoto gadījumu ir saistīti ar citādi nekonkretizētu ādas bojājumu; veicot ārstēšanu ar tetrazepāmu, diagnosticētas smagas zāļu izraisītas ādas nevēlamas blakusparādības, piemēram, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, *DRESS* sindroms un *erythema multiforme*, ziņots arī par 11 letāliem gadījumiem - astoņi gadījumi radušies ādas reakcijas rezultātā, bet trīs saistībā ar blakus reakciju. Vairākos gadījumos veikti alerģijas testi. Kopumā aptuveni 70–80 % gadījumu veikto alerģijas testu rezultāts bija pozitīvs. Lielākajā daļā gadījumu par cēlonisko saistību ar tetrazepāmu ziņots kā par iespējamu (86 % gadījumu), bet dažos gadījumos – kā par varbūtēju (11 % gadījumu).

PRAC atzina, ka lielākā daļa ziņoto gadījumu ietvēra vairāku zāļu lietošanu. Tomēr daudzos gadījumos saistība ar tetrazepāmu ir spēcīga. To apstiprina alerģiskie testi, kuri vairākos gadījumos bija pozitīvi tikai tetrazepāmam. Turklāt ziņots arī par jaunām ādas bojājumu epizodēm pēc atkārtotas saskares.

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka aprakstītos Stīvensa-Džonsona sindroma/toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumus, ziņots par 65 medicīniski apstiprinātiem nopietniem Stīvensa-Džonsona sindroma/toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumiem. Šie gadījumi ietvēra 31 Stīvensa-Džonsona sindroma gadījumu un 35 toksiskas epidermas nekrolīzes gadījumus, to vidū bija viens gadījums ar abu veidu reakcijām. Desmit gadījumos diagnoze bija apstiprināta, veicot ādas biopsiju. Laiks līdz reakcijas rašanās brīdim 14 pacientiem bija no 1 līdz 3 nedēļām, bet deviņos gadījumos reakcija bija sākusies ātrāk (pēc < 7 dienām), to vidū bija seši gadījumi ar ļoti ātru reakcijas rašanos (pēc 1–3 dienām). Gandrīz visos gadījumos bija pieejama informācija par ārstēšanas ar tetrazepāmu ilgumu, lielākajā daļā gadījumu ārstēšanas ilgums bija līdz vienam mēnesim; deviņos gadījumos ārstēšana bija ļoti īslaicīga (mazāk nekā četras dienas).

Ar tetrazepāmu saistītas smagas ādas nevēlamās blakusparādības ir aprakstītas arī publicētajā literatūrā^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11}. Informāciju par ādas nevēlamām blakusparādībām bija snieguši arī citi reģistrācijas apliecības īpašnieki un ieinteresētās puses.

¹ Sanchez I et al. Stevens-Johnson syndrome from tetrazepam. *Allergol Immunopathol* 1998;26:55-57

² Camarasa JG et al. Tetrazepam allergy detected by patch test. *Contact Dermatitis* 1990;22:246

³ Quinones D et al. Photodermatitis from tetrazepam. *Contact Dermatitis* 1998 ;39(2):84

⁴ Bachmeyer C. Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22(7):887-8

⁵ Cabreizo Ballesteros et al. Erythema multiforme to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17(3):205-6

⁶ Delesalle F et al. Toxic epidermal necrolysis caused by tetrazepam. *International Journal of Dermatology* 2006;45(4):480

⁷ Del Pozo MD et al. Tetrazepam Allergy. *Allergy* 1999;54(11):1226-27

⁸ Sanchez-Morillas L et al. Systemic dermatitis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(5):404-406

⁹ Blanco R et al. Delayed hypersensitivity to tetrazepam. *Allergy* 1997;52(11):1145-6

¹⁰ Lagnoui R et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with tetrazepam. *Therapie* 2001;56(2):187-96

¹¹ Thomas E et al. Acute generalised exanthematous pustulosis due to tetrazepam. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18(2):119-122

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izteica viedokli par iespējamo tetrazepāma izraisīto ādas reakciju mehānismu: strukturālā atšķirība starp tetrazepāmu un citiem benzodiazepīniem (t. i., tetrazepāma aizvietotais cikloheksenila gredzens) var būt saistīta ar dažādām ādas paaugstinātas jutības reakcijām, kas novērotas, lietojot tetrazepāmu. Literatūrā (*Barbaud et al, 2009*) ierosinātais iespējams nukleofīliskais uzbrukums atbilst *in silico* analizē ierosinātajam mehānismam un ar to iespējams izskaidrot aprakstīto krusteniskās reaktivitātes neesamību starp tetrazepāmu un citiem benzodiazepīniem pacientiem ar ādas paaugstinātas jutības reakcijām. Ar tetrazepāma afinitāti pret ādu var izskaidrot paaugstinātas jutības reakcijas lokalizāciju.

PRAC ņēma vērā riska mazināšanas pasākumus, to vidū arī ārstēšanas ilguma samazināšanu līdz sešām dienām un indikācijas ierobežošanu, lai mazinātu nopietnu ādas nevēlamo blakusparādību risku. Apspriežu laikā izvērtēja arī papildu riska mazināšanas pasākumus, piemēram, papildu grozījumus zāļu aprakstā (kontrindikācijas, brīdinājumi), saziņas materiālus (pacienta brīdinājuma kartīte, vēstule veselības aprūpes speciālistam) un iepakojuma izmēra samazināšanu.

Ņemot vērā tetrazepāma indikāciju, *PRAC* apšaubīja ārstēšanas ilguma samazināšanas efektivitāti, jo zāles var tikt lietotas atkārtoti. Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka klīniskie dati, kas apliecina sešas dienas ilgas ārstēšanas ieguvumu, nav pietiekami robusti.

Ņemot vērā šāda veida nevēlamo blakusparādību neparedzamību, indikācijas ierobežošana nebūtu efektīvs riska mazināšanas pasākums.

Apsprieda arī iespēju izveidot pacienta brīdinājuma kartīti, bet uzskatīja, ka tā nebūtu efektīva šāda veida nopietnu ādas nevēlamo blakusparādību novēršanai.

Pēc visu ierosināto riska mazināšanas pasākumu izvērtēšanas *PRAC* secināja, ka, ņemot vērā tetrazepāma izraisīto nopietno ādas nevēlamo blakusparādību risku un neparedzamību, ierosinātie pasākumi nav pietiekami, lai samazinātu risku līdz klīniski pieņemama līmenim.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* uzskatīja, ka tetrazepāms salīdzinājumā ar tās pašas farmakoloģiskās grupas zālēm ir saistīts ar palielinātu nopietnu ādas nevēlamo blakusparādību, to vidū arī Stīvensa-Džonsona sindroma, toksiskas epidermas nekrolīzes, *erythema multiforme* un DRESS sindroma, kas var būt dzīvībai bīstams un ar letālu iznākumu, risku.

Iedarbīgums

Tetrazepāms ir benzodiazepīns, kas indicēts sāpīgu reimatoloģisku kontraktūru un spasticitātes sindromu ārstēšanai vairākās dalībvalstīs. Dažās dalībvalstīs ir apstiprinātas abas indikācijas.

Tetrazepāma klīnisko pētījumu rezultāti abu indikāciju gadījumā ir publicēti kopš tetrazepāma reģistrācijas apliecības izsniegšanas. Kopumā tetrazepāma iedarbīgumu sāpīgu kontraktūru indikācijas gadījumā apliecina galvenokārt divi nelieli dubultmaskēti placebo kontrolēti klīniskie pētījumi (*Arbys 1987 un Salzmann 1993*), kuros piedalījušies kopumā 70 pacienti (attiecīgi 50 un 20 pacienti). Šajos pētījumos konstatēts tikai ierobežots iedarbīgums.

PRAC ņēma vērā, ka pašlaik spēkā esošās vadlīnijas neattiecas uz tetrazepāma lietošanu spasticitātes indikācijas gadījumā.

Kontrolētos dubultmaskētos pētījumos tetrazepāma iedarbīgumu salīdzināja arī ar citām aktīvām zālēm: šajos pētījumos nekonstatēja statistiski nozīmīgu atšķirību starp grupām abu indikāciju gadījumā.

PRAC uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu, to vidū dati, kas kļuvuši pieejami kopš pirmās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, liecina tikai par ļoti ierobežotu tetrazepāma klīnisko iedarbīgumu apstiprināto indikāciju gadījumā.

Vispārējs secinājums

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka tetrazepāms ir saistīts ar bažām par drošumu attiecībā uz nopietnām, iespējami letālām ādas reakcijām un tā klīniskais iedarbīgums ir ierobežots.

PRAC uzskatīja, ka vērtēšanas laikā apspriestie riska mazināšanas pasākumi, to vidū ārstēšanas ilguma samazināšana un indikācijas ierobežošana, nav pietiekami riska mazināšanai.

Tādēļ *PRAC* secināja, ka tetrazepāmu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība nav labvēlīga.

PRAC ieteikuma pamats

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i panta veikto procedūru tetrazepāmu saturošām zālēm;
- *PRAC* ņēma vērā visus datus, kas pieejami par tetrazepāmu saturošām zālēm attiecībā uz ādas nevēlamu blakusparādību risku. Tie ietvēra datus no dalībvalstīm un literatūrā publicētos datus, kas kļuvuši pieejami kopš pirmo reģistrācijas apliecību izsniegšanas, kā arī reģistrācijas apliecības īpašnieka atbildes un ieinteresēto pušu iesniegumus;
- *PRAC* ņēma vērā, ka ziņots par tetrazepāma izraisītām nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām, arī par letāliem gadījumiem.
- Pēc pieejamo datu pārskatīšanas *PRAC* uzskatīja, ka tetrazepāms salīdzinājumā ar tās pašas farmakoloģiskās grupas zālēm ir saistīts ar palielinātu nopietnu ādas nevēlamu blakusparādību, to vidū arī Stīvensa-Džonsona sindroma, toksiskas epidermas nekrolīzes, *erythema multiforme* un zāļu izraisītas reakcijas ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (*DRESS* sindroma), kas var būt dzīvībai bīstama un ar letālu iznākumu, risku;
- *PRAC* uzskatīja, ka pieejamie dati par iedarbīgumu, to vidū dati, kas kļuvuši pieejami kopš pirmās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, liecina tikai par ļoti ierobežotu tetrazepāma klīnisko iedarbīgumu apstiprināto indikāciju gadījumā;
- *PRAC* uzskatīja, ka vērtēšanas laikā apspriestie riska mazināšanas pasākumi, to vidū ārstēšanas ilguma samazināšana un indikācijas ierobežošana, nav pietiekami nopietnu ādas reakciju riska mazināšanai.

Ņemot vērā bažas par drošumu attiecībā uz nopietnām, potenciāli letālām ādas reakcijām un ierobežoto tetrazepāma iedarbīgumu, *PRAC* secināja, ka saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 116. pantu tetrazepāmu saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav uzskatāma par labvēlīgu.

Tādēļ saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.i panta nosacījumiem *PRAC* iesaka apturēt visu I pielikumā minēto zāļu reģistrācijas apliecību darbību.

Nosacījumi reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai ir izklāstīti III pielikumā.

***CMDh* pozīcija**

Ņemot vērā *PRAC* 2013. gada 11. aprīļa ieteikumu saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punkta un reģistrācijas apliecības īpašnieka 2013. gada 22. aprīlī apmeklētās mutisko skaidrojumu sniegšanas sanāksmes rezultātus, *CMDh* piekrita tetrazepāmu saturošo zāļu reģistrācijas apliecību darbības apturēšanai.

Nosacījumi reģistrācijas apliecību darbības apturēšanas atcelšanai ir izklāstīti III pielikumā.